

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

ZUM VERHALTEN VON
TRANSPORTPROTEINEN UND IMMUNGLOBULINEN
BEI DER HUNTINGTONSCHEN CHOREA

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

HELMOLD GRASS
aus Marburg

Marburg 1974

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

ZUM VERHALTEN VON
TRANSPORTPROTEINEN UND IMMUNGLOBULINEN
BEI DER HUNTINGTONSCHEN CHOREA

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

HELMOLD GRASS

aus Marburg

Marburg 1974



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 05.04.1974

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. H. Oepen

Correferent: Prof. Dr. H. Kaffarnik

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. MATERIAL UND METHODE	4
1. Material	4
1. 1 Patienten	4
1. 2 Kontrollpersonen	4
1. 3 Behandlung der Seren	7
2. Methode	8
2. 1 Bestimmung der Plasmaproteine	8
2. 2 Genetische Haptoglobintypen	11
2. 3 Bestimmung des Serumeisens	11
2. 4 Latex-Rheumafaktor	12
C. ERGEBNISSE	12
D. DISKUSSION	23
1. Material	23
2. Methode	23
3. Ergebnisse	25
E. INTERPRETATION DES GESAMTERGEBNISSES	36
F. ZUSAMMENFASSUNG	38
G. LITERATURVERZEICHNIS	39

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. EINLEITUNG

Bei der nach GEORG HUNTINGTON (1850-1904) benannten Huntington'schen Chorea handelt es sich neuropathologisch um einen degenerativen Prozeß mit vorwiegender Lokalisation im Striatum und der Hirnrinde (19). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 43 Jahren, die Streuung reicht jedoch vom Kindesalter bis ins hohe Greisenalter (101).

Die Krankheit wird durch ein autosomal-dominantes Gen verursacht. Bisher gibt es keine Methode, festzustellen, ob jemand Träger des Chorea-Gens ist oder nicht. Es erscheint deshalb notwendig, alle - speziell auch biochemisch relevanten - charakteristischen Befunde auf ihre frühdiagnostische Verwertbarkeit zu prüfen.

Schon 1924 bemerkte TERPLAN (99) bei 3 Fällen von Huntington'scher Chorea eine starke Zunahme des Eisens in den Glia- und Nervenzellen. METZ (59) konnte dies 1926 an einem anderen Fall ebenfalls feststellen. OEPEN (65) beobachtete bei einer großen Anzahl von Sektionen bei Choreatikern eine Braune Atrophie von Herz und Leber. KLINTWORTH (51) konnte bei den meisten der 26 von ihm untersuchten Gehirnen von Choreatikern eine vermehrte Eisenablagerung im Bereich des Striatums und des Globus pallidus nachweisen. SCHWITZER (88) fand 1973 bei 9 Chorea-Patienten vermehrte Eisenablagerung im Gehirn (Nucleus caudatus, Putamen, Frontalrinde, Zentralrinde und Temporalrinde). Auch bei anderen extrapyramidalen Erkrankungen (Chorea gravidarum, Chorea minor, Subchorea, Paralysis agitans und extrapyramidal motorischen Bewegungsstörungen nach Encephalitis) stellte sie vermehrte Eisenablagerungen fest, die sich jedoch deutlich von denen der Huntington'schen Chorea unterscheiden.

Bei der Hämochromatose kommt es ebenfalls zu Eisenablagerungen im Gehirn (88, 10), außerdem noch in verschiedenen anderen Organen (Leber, Hypophyse, Herzmuskel, Haut usw.).

Ähnliche Verhältnisse finden wir beim Morbus Wilson und beim Kernikterus des Frühgeborenen, nur daß dort statt Eisen Kupfer bzw. Bilirubin abgelagert wird.

Bei diesen letztgenannten drei Erkrankungen ist nun jeweils das Transportprotein für den abgelagerten Stoff nur in geringem Maße oder gar nicht vorhanden. Bei der Hämochromatose ist es das Transferrin, beim Morbus Wilson das Coeruloplasmin, und beim Kernikterus des Frühgeborenen sind es die Albumine. BENNHOLD (10) nimmt für diese drei Krankheiten an, daß hauptsächlich der Mangel an spezifischen Transportproteinen für die Ablagerung verantwortlich ist. BENNHOLD faßt den Morbus Wilson, die primäre Hämochromatose und den Kernikterus des Frühgeborenen als "multilokuläre Thesauropathie" auf. Beim Morbus Wilson ist die Coeruloplasminbildung durch einen genetischen Defekt vermindert. Das wenige vorhandene Coeruloplasmin vermag den Kupfertransport nicht normal durchzuführen, es kommt zu Kupferablagerungen an verschiedenen Stellen des Körpers.

Ähnlich ist es bei der Hämochromatose (10). KEIDERLING (48) konnte bei einem Fall von Atransferrinämie ebenfalls sehr starke Eisenablagerungen in verschiedenen Organen nachweisen.

Unsere Überlegungen gingen nun dahin, ob eine Insuffizienz der Transportproteine für Eisen, Eisenablagerungen im Gehirn verursachen könnte. Aus den Bestimmungen von Transferrin, Hämopexin, Haptoglobin und Serumeisen erhofften wir Hinweise darüber zu erhalten, ob der Eisenstoffwechsel bei Chorea-Patienten gestört ist. Der nur durch radioaktives Eisen zu messende quantitative Eisenumsatz konnte nicht berücksichtigt werden (100, 31).

Über quantitative Bestimmungen von Immunglobulinen bei Huntingtonscher Chorea liegen sehr wenige Veröffentlichungen vor (31, 78, 20, 58); über quantitative Bestimmungen von Ig D bei diesem Krankheitsbild gibt es bisher keine Angaben. Außerdem sind die Angaben in der Literatur über die Höhe der Immunglobuline bei Huntingtonscher Chorea sehr widersprüchlich.

Die bisherigen Untersuchungen legten jedoch den Verdacht nahe, daß eine pathognomische Veränderung der Immunglobulin-Konzentration nicht vorliegt. Wir entschlossen uns deshalb, die Immunglobuline mitzubestimmen, um uns darüber Klarheit zu verschaffen.

B. MATERIAL UND METHODE

1. Material

1. 1 Patienten

Es wurden Seren von 13 Patienten beiderlei Geschlechts und unterschiedlichen Alters untersucht.

7 Patienten leiden seit 2-20 Jahren an Huntingtonscher Chorea. 3 weitere Patienten sind eventuell Genträger, bis jetzt zeigten sich jedoch noch keine Krankheitssymptome. Eine Patientin ist seit 10 Jahren an einwandfrei diagnostizierter Multipler Sklerose erkrankt, aufgrund der Familienanamnese möglicherweise aber auch Genträgerin.

Bei einer anderen Patientin wurde vor 5 Jahren ein "Extrapyramidales Syndrom" diagnostiziert; nach Symptomen und Verlauf besteht Verdacht auf Huntingtonsche Chorea.

Bei einer weiteren Patientin sind seit 13 Jahren ungefähr gleichbleibend choreatische Bewegungen unklarer Genese vorhanden. (Übersicht Tab. 1)

1. 2 Kontrollpersonen

Die Kontrollseren wurden von Personen entnommen, die sich subjektiv gesund fühlten und nach ärztlicher Untersuchung als gesund beurteilt wurden.

Das Alter der Kontrollpersonen rangierte zwischen 25 und 66 Jahren, hatte also dieselbe Verteilung wie bei den untersuchten Patienten. (Übersicht Tab. 2)

Patient Alter Geschl. Diagnose Dauer der Krankheit Huntingt.Ch. bei Verwandten Medikament (Tab.3)

1	53	♂	Hunt. Chorea	ca. 7 J.	ja	a,o,p
2	49	♂	Hunt. Chorea	ca. 8 J.	Vater	i,d
3	59	♀	Hunt. Chorea	ca.20 J.	ja	g
4	57	♀	Hunt. Chorea	ca. 9 J.	Sohn	g
5	55	♀	Hunt. Chorea	ca. 6 J.	Mutter Schwester	d,e, q,h
6	54	♀	Hunt. Chorea	ca.13 J.	Mutter	b
7	25	♀	Hunt. Chorea	ca. 2 J.	Mutter	keine
8	32	♂	Verdacht auf H.Ch.	-	Mutter Tante Onkel	keine
9	29	♂	Verdacht auf H.Ch.	-	Mutter Tante Onkel	f
10	32	♂	Verdacht auf H.Ch.	-	Mutter	keine
11	53	♀	Extrapyr. Syndrom Verdacht auf H.Ch.	ca. 5 J.	nein	k,a,c, q,d
12	35	♀	Multiple Sklerose	ca.10 J.	Mutter Schwester	q,m
13	35	♀	choreat. Bewegung. unklarer Genese	ca.13 J.	nein	d,e

Tab. 1 : Untersuchte Patienten

Kontroll- person	Alter	Geschlecht
14	51	♂
15	48	♂
16	66	♀
17	62	♀
18	57	♀
19	54	♀
20	25	♀
21	35	♂
22	29	♂
23	32	♂
24	54	♀
25	33	♀
26	35	♀

Tab. 2 : Alter und Geschlecht der
Kontrollpersonen

Die Patienten wurden mit folgenden Medikamenten behandelt:

a Akineton	Knoll AG
b Chloraldurat	G. Pohl-Boskamp
c Dusodril	Roland Arzneimittel
d Haloperidol	Janssen GmbH
e Helfergin	Helfenberg
f Larodopa	Hoffmann-La Roche AG
g Lioftal	Henning Arzneimittel KG
h Myocardon	Byk-Gulden Lomberg
i Neurocil	Bayer AG
k Osnervan	Wellcome GmbH
l Pantopon	Hoffmann-La Roche AG
m Refobacin	Merck
o Serpasil	Ciba AG
p Talusin	Knoll AG
q Valium	Hoffmann-La Roche AG

Tab. 3 : Medikamente zur Behandlung der Patienten

Nach Mitteilung der einzelnen Firmen ist eine Beeinflussung der von uns untersuchten Plasmaproteine und des Serumeisens durch die genannten Medikamente nicht bekannt. Auch die quantitativ und qualitativ unterschiedliche Medikation der verschiedenen Patienten ließ vermuten, daß eine massive Beeinflussung der Ergebnisse unserer Untersuchungen durch die verabreichten Medikamente nicht wahrscheinlich ist.

1. 3 Behandlung der Seren

Den Patienten und Kontrollpersonen wurden morgens nüchtern 8 ml Venenblut entnommen, zusätzlich wurden ca. 8 ml Venenblut für die Serum-Eisenbestimmung in eisenfreie Plastikröhrchen abgefüllt.

Um den unbekannten Antigengehalt der Proben (= Plasma-proteingehalt) zu bestimmen, benötigt man eine Eichkurve. Hierzu werden in 3 Löcher der Partigenplatten mit Hilfe einer Hamilton-Mikroliterspritze 7105 N (5) bzw. bei LC-Platten 702 (20) 3 Verdünnungen eines Standardserums der Behringwerke, dessen Plasmaproteingehalt bekannt ist, gefüllt.

Nach Erreichen der Enddiffusion - je nach Protein 48-72 Stunden - sind deutliche Präzipitatringe zu erkennen. Die Ausmessung erfolgt mit Hilfe eines Partigen^(R)-Ablesegerätes der Behringwerke AG und einer Meßlupe (7-fach, Measuring Magnifier Cat. No. 81-34-35) der Firma Bausch und Lomb. Unklare Präzipitatringe, wie sie manchmal bei Ig D vorkommen, können nach Färbung gut ausgewertet werden (31, 90).

Das Quadrat der Präzipitattendurchmesser wird in mm^2 auf linearem Millimeterpapier als Funktion der Konzentration aufgetragen:

Abszisse = Antigen - Konzentration in $\text{mg}/100 \text{ ml}$,

Ordinate = Quadrat der Ringdurchmesser in mm^2 .

Die Verbindung dieser Punkte ergibt normalerweise eine Gerade.

Zur Auswertung werden nun in die übrigen 9 Löcher der Platten verdünnte Serumproben eingefüllt. Die Verdünnung ist notwendig, um die Konzentration der Plasmaproteine an den Meßbereich der Immundiffusionsplatten anzugleichen. Das Maß der Verdünnung ist ein Erfahrungswert, der von den Behringwerken in der Gebrauchsanweisung für die einzelnen Platten mitgeteilt wird. Diese Angaben gelten jedoch nur für Konzentrationen, die nicht allzuweit vom Normalbereich entfernt liegen. Für sehr geringe oder sehr große Konzentrationen muß man selbst das Maß der Verdünnung festlegen.

Nach Quadrieren der erhaltenen Präzipitattendurchmesser werden nun die einzelnen zu bestimmenden Konzentrationen direkt

auf der Eichkurve abgelesen, wobei ausschließlich der Verdünnungsfaktor noch berücksichtigt werden muß (7).

Für die Bestimmung der Haptoglobinkonzentration ergibt sich eine etwas andere Situation. Die Haptoglobinkonzentration ist vom genetischen Hp-Typ abhängig. Die Haptoglobintypen unterscheiden sich im Molekulargewicht. Da die Hp-Platten ein Antiserum gegen alle drei Hp-Typen enthalten und das Standardserum ebenfalls alle drei enthält, muß das erhaltene Ergebnis korrigiert werden.

Die Behringwerke schreiben dafür folgende Faktoren vor:

$$\begin{aligned}(\text{Hp } 2-2 &= 1,5) \\(\text{Hp } 2-1 &= 1,3) \\(\text{Hp } 1-1 &= 0,6) \quad (14)\end{aligned}$$

2. 2 Genetische Haptoglobintypen

Die einzelnen, genetisch bedingten Haptoglobintypen wurden mit der Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese (6, 29) im Labor des Gerichtsmedizinischen Instituts der Philipps-Universität Marburg bestimmt. *

2. 3 Bestimmung des Serumeisens

Das Serumeisen wurde mit dem Auto-Analyzer II mit der Methode von GIORANIELLA et al. (36) nach einer Modifikation von STOOKEY (95) mit dem Reagentiensatz der Firma Technicon im Labor der Medizinischen Klinik der Philipps-Universität Marburg untersucht. **

* Herrn Dr. Hilgermann und seinen Mitarbeiterinnen sei für ihr freundliches und großzügiges Entgegenkommen an dieser Stelle herzlich gedankt.

** Für die Hilfe bei der Bestimmung des Serumeisens und des Latex-Rheumafaktors möchten wir den med.-techn. Assistentinnen des Labors der Medizinischen Klinik recht herzlich danken.

2. 4 Latex-Rheumafaktor

Die Rheumafaktoren wurden mit Hilfe der Latex-Methode (Latex-RF) im Labor der Medizinischen Klinik der Philipps-Universität Marburg beurteilt. ** (s. Fußnote S. 11)

C. ERGEBNISSE

Alle Plasmaprotein-Bestimmungen wurden doppelt durchgeführt. Ergaben sich dabei Unterschiede, so wurde der Mittelwert von beiden Bestimmungen als Ergebnis festgelegt.

Bei Patient Nr. 2 wurde nach einem Jahr noch einmal der Ig G und der Haptoglobinwert untersucht. Dabei ergab sich eine geringfügige Erhöhung des Haptoglobinwertes von 164 auf 182 mg% und eine Normalisierung des Ig G von 2400 auf 870 mg%.

1. Haptoglobin

Bei 5 von 7 manifest an Chorea erkrankten Patienten ergaben sich erhöhte Hp-Werte, eine Choreapatientin hatte einen erniedrigten Wert. Bei 3 Kontrollpersonen fanden sich ebenfalls erniedrigte Werte, alle übrigen Werte lagen im Normalbereich.

Patient	Haptoglob. mg %	Hp-Typ	Kontr.- person	Haptoglob. mg %	Hp-Typ
1	335	2-1	14	200	2-1
2	164	2-1	15	33	2-2
3	254	1-1	16	173	2-1
4	463	2-1	17	187	1-1
5	336	2-1	18	129	2-2
6	432	2-2	19	213	2-1
7	112	2-1	20	262	2-1
8	193	1-1	21	123	2-2
9	169	1-1	22	96	2-1
10	105	2-2	23	88	2-1
11	183	1-1	24	207	2-1
12	219	2-2	25	224	2-1
13	231	2-2	26	156	2-1

Tab. 4 : Serum-Haptoglobin-Konzentrationen bei 13 Patienten und 13 Kontrollpersonen.

Normalwerte: 1-1: 100-200 mg%
 2-1: 160-300 mg%
 2-2: 120-260 mg% (97)

2. Hämopexin

Beim Hämopexin ergaben sich keine größeren Abweichungen von der Norm.

Patient	Hämopexin mg %	Kontroll- person	Hämopexin mg %
1	85,5	14	82
2	72,5	15	82
3	79	16	74
4	138	17	86
5	80,5	18	90
6	135	19	102
7	68	20	84
8	126	21	82
9	133	22	65
10	62	23	84
11	86	24	76
12	84	25	82
13	62	26	62

Tab. 5 : Serum-Hämopexin-Konzentrationen bei 13 Patienten und 13 Kontrollpersonen.

Normalwerte: Mittelwert: 100 mg%

Variationsbreite: 70-130 mg% (97)

3. Coeruloplasmin

Die Serum-Coeruloplasmin-Konzentrationen lagen sowohl bei den Patienten als auch bei den Kontrollpersonen innerhalb des Normalbereiches.

Patient	Coerulopl. mg %	Kontroll- person	Coerulopl. mg %
1	34	14	22
2	23	15	25
3	35,5	16	26
4	82	17	30
5	34	18	28
6	62	19	49
7	16	20	52
8	43	21	21
9	46	22	22
10	36	23	45
11	32	24	26
12	26	25	32
13	38,5	26	33

Tab. 6 : Serum-Coeruloplasmin-Konzentrationen bei
13 Patienten und 13 Kontrollpersonen.

Normalwerte: Mittelwert: 35 mg%
Variationsbreite: 20-60 mg% (97)

4. Transferrin

Die Transferrinwerte lagen sowohl bei den Patienten als auch bei den Kontrollpersonen an der unteren Grenze des Normalbereiches oder darunter.

Patient	Transf. mg %	Kontroll- person	Transf. mg %
1	201	14	195
2	162	15	180
3	224	16	195
4	290	17	190
5	197	18	195
6	266	19	280
7	185	20	150
8	284	21	200
9	270	22	160
10	220	23	220
11	190	24	160
12	180	25	230
13	120	26	160

Tab. 7 : Serum-Transferrin-Konzentrationen bei 13 Patienten und 13 Kontrollpersonen.

Normalwerte: Mittelwert: 295 mg%
Variationsbreite: 200-400 mg% (97)

5. Serumeisen

Die Serumeisenwerte lagen bei den Patienten und bei den Kontrollpersonen innerhalb des Normalbereiches.

Patient	Serum-Fe µg %	Kontroll- person	Serum-Fe µg %
1	154	14	120
2	132	15	176
3	47	16	111
4	118	17	100
5	95	18	79
6	108	19	139
7	107	20	79
8	133	21	70
9	94	22	70
10	116	23	125
11	116	24	78
12	102	25	139
13	75	26	125

Tab. 8 : Serumeisenwerte bei 13 Patienten und
13 Kontrollpersonen.

Normalwerte: ♂ 70-160 µg%

♀ 60-150 µg% (55, 82, 100)

6. IgA

Die IgA-Serumkonzentrationen lagen bei den Patienten und bei den Kontrollpersonen im Normalbereich.

Patient	IgA mg %	Kontrollperson	IgA mg %
1	290	14	440
2	117	15	160
3	375	16	267
4	150	17	165
5	204	18	123
6	152	19	242
7	258	20	154
8	128	21	177
9	98	22	128
10	210	23	303
11	437	24	138
12	331	25	234
13	170	26	395

Tab. 9 : IgA-Serum-Konzentrationen bei 13 Patienten und 13 Kontrollpersonen.

Normalwerte: Mittelwert: 210 mg%

Variationsbreite: 90-450 mg% (97)

7. IgG

Bei den IgG-Serumkonzentrationen fanden wir bei einem Patienten eine starke Erhöhung, bei zwei Patientinnen eine Erniedrigung der Werte, alle übrigen Werte waren normal.

Patient	IgG mg %	Kontroll- person	IgG mg %
---------	----------	---------------------	----------

1	830
2	2400
3	440
4	750
5	1180
6	1760
7	1465
8	905
9	1400
10	970
11	1030
12	1615
13	560

14	1480
15	665
16	1040
17	900
18	1440
19	1150
20	985
21	1120
22	1315
23	1280
24	1050
25	950
26	970

Tab. 10 : IgG-Serum-Konzentrationen bei 13 Patienten und 13 Kontrollpersonen.

Normalwerte: Mittelwert: 1250 mg%

Variationsbreite: 800-1800 mg% (97)

8. IgM

Die IgM-Serumkonzentrationen bewegten sich bis auf eine Ausnahme - Patient 3 - innerhalb des Normalbereiches.

Patient	IgM mg %	Kontroll- person	IgM mg %
1	113	14	185
2	117,5	15	75
3	715	16	90
4	220	17	132
5	91	18	125
6	197	19	150
7	150	20	192
8	168	21	118
9	150	22	310
10	285	23	219
11	240	24	65
12	200	25	210
13	175	26	280

Tab. 11 : IgM-Serum-Konzentrationen bei 13 Patienten und 13 Kontrollpersonen.

Normalwerte: Mittelwerte: ♂ 125 mg%
 ♀ 160 mg%
 Variationsbreiten: ♂ 60-250 mg%
 ♀ 70-280 mg% (97)

9. IgD

Die IgD-Serumkonzentrationen lagen bei den Patienten und den Kontrollpersonen sehr hoch.

Patient IgD mg %

Kontroll- IgD mg %
person

1	23
2	-
3	-
4	30
5	21
6	30
7	45
8	27
9	30
10	22
11	30
12	30
13	25

14	33
15	23
16	24
17	-
18	24
19	30
20	25
21	29,5
22	27
23	27
24	23
25	34
26	22

Tab. 12 : IgD-Serum-Konzentrationen bei 13 Patienten und 13 Kontrollpersonen.

Normalwerte: Mittelwert: 5 mg%

Variationsbreite: kleiner als
15 mg% (97)

10. Latex-Rheumafaktor

Ein erhöhter Latex-RF konnte weder bei den Patienten noch bei den Kontrollpersonen festgestellt werden.

Patienten:	alle negativ
Kontrollpersonen:	alle negativ

Tab. 13 : Latex-Rheumafaktor bei 13 Patienten und bei 13 Kontrollpersonen.

Normalwert: negativ (98)

D. DISKUSSION

1. Diskussion des Materials

1. 1 Patienten

Das Patientengut ist nach Alter, Geschlecht und Krankheitsmerkmalen uneinheitlich. Bei allen manifest an Huntington-scher Chorea erkrankten Patienten ist aber eine familiäre Belastung nachgewiesen; die Diagnose kann deshalb in diesen Fällen als gesichert gelten.

1. 2 Kontrollpersonen

Die von uns untersuchten "gesunden" Kontrollpersonen fühlten sich gesund und wurden von den behandelnden Ärzten auch als gesund bezeichnet. Die Ergebnisse fielen trotzdem bei einigen Personen, die mit Sicherheit nicht an Huntington-scher Chorea leiden oder aus einer Choreatiker-Familie stammen, aus dem Normbereich heraus. Auch die Altersverteilung bietet keine Erklärung.

2. Diskussion der Methode

2. 1 Bestimmung der Plasmaproteine

Die Bestimmung der Plasmaproteine mit Hilfe der RID bietet gegenüber anderen Methoden einige Vorteile.

Es handelt sich bei dieser Methode um eine Enddiffusion, d.h. die Plasmaproteine diffundieren bis zu einem Endpunkt in das antiserumhaltige Agargel und bewegen sich dann nicht mehr weiter. Man braucht also den Zeitfaktor nicht zu beachten, außer, daß das Endergebnis frühestens nach 48 bzw. 72 Stunden abgelesen werden kann. Die Temperatur hat ebenfalls keinen Einfluß auf die Meßergebnisse; die Diffusion bei normaler Zimmertemperatur liefert ohne weiteres reproduzierbare Werte.

Die einzigen Variablen, die vom Untersucher beachtet werden müssen, sind die Verdünnungen und Einfüllmengen der Serumproben.

Die RID läßt sich in jedem einfach eingerichteten Labor durchführen. Man erhält mit dieser Methode genaue quantitative Ergebnisse, die reproduzierbar sind (94).

Ein weiterer Vorteil der RID ist die Möglichkeit, die methodisch bedingte Nachweisbarkeitsgrenze von 1 mg/100 ml mit Hilfe von LC (Low Concentration)-Platten auf ca. 0,1 mg/100 ml zu senken (90). Solche Platten, die mehr Antiserum enthalten und mit 20 μ statt 5 μ beschickt werden, wurden für die Bestimmung des IgD verwendet.

Der Nachteil der Methode besteht darin, daß mit einer Platte nur jeweils ein Plasmaprotein bestimmt werden kann und nicht das ganze Serumeiweißbild ermittelt wird, während für die klinische Beurteilung eines Patienten das gesamte Serumeiweißbild benötigt würde (57).

Ein weiterer Nachteil liegt in dem relativ engen Meßbereich. Sobald ein Plasmaprotein außerhalb des Meßbereiches (d.h. Präzipitattendurchmesser größer als 9 mm) liegt, muß ein neuer Ansatz mit einer anderen Verdünnung durchgeführt werden (2, 7).

Unerlässlich für die Haptoglobinbestimmung ist auf jeden Fall die zusätzliche Bestimmung des Haptoglobintyps, da sonst, wie bereits erläutert (siehe B. 2. 1), keine genauen Ergebnisse ermittelt werden können.

2. 2 Bestimmung des Serumeisens

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, wollten wir Hinweise auf den Eisenstoffwechsel erhalten. Hierfür ist der Wert des Serumeisens unerlässlich, da es im Mittelpunkt des Eisenstoffwechsels steht. (10).

2. 3 Latex-Rheumafaktor

Der Latex-RF-Test wurde nicht nur einbezogen, um die Deutung eventuell auftretender hoher IgG-Konzentrationen zu erleichtern. Vielmehr sind bei einem hohen Latex-RF-Wert unter Umständen Erhöhungen des Coeruloplasmins und des Haptoglobins zu erwarten. Derartige Parallel-Veränderungen der Serumeiweißkonzentrationen könnten ebenfalls wichtige Hinweise auf die Pathogenese erbringen.

3. Diskussion der Ergebnisse

3. 1 Problem der Normalwerte

Wie die Tabellen 14-18 zeigen, ermittelten verschiedene Autoren mit teils gleichen und teils unterschiedlichen Methoden recht unterschiedliche Normalwerte. Oftmals wurden tageszeitliche Schwankungen (93) oder der Einfluß des Alters (86) und des Geschlechts nicht berücksichtigt (72).

MONDORF und KOLLMAR (60) untersuchten 9 gesunde Männer und 8 gesunde Frauen über einen Zeitraum von 5 Monaten. Dabei stellten sie fest, daß das individuelle Niveau mehrerer Serumproteine (IgG, IgA, IgM, Transf. Coeruloplasmin) eines Menschen aus dem herkömmlichen Bereich der Mittelwerte herausfallen kann, ohne daß dieser Mensch dann als erkrankt zu bezeichnen ist. Sie schließen daraus: "Die üblichen Angaben von Mittelwerten und Standardabweichungen können daher für die Betrachtung des Einzelfalles nur grobe Anhaltswerte sein." (60).

STÖRIKO (94) vermutet ebenfalls, daß es nicht-krankhafte individuelle Abweichungen vom Mittelwert gibt. Deshalb ist es sinnvoller, nicht vom "Mittelwert", sondern von einem "normalen Bereich" zu sprechen.

Besonders vorsichtig muß man Werte betrachten, bei denen, wie BECKER und STÖRIKO (9) kritisieren, die Autoren keine Angaben über den verwendeten Standard machen. Wenn dann noch unterschiedliche Methoden verwendet werden, ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse unmöglich.

Normalwerte von Haptoglobin

Autor/Methode	Haptoglobin mg %	Quelle
GABI/Ouchterlony	129	32
STÖRIKO/Mancini	160	32
Äthylperoxyd	109	81
NYMAN	Hp 1-1 : 100	81
	Hp 2-1 : 70-150	81
	Hp 2-2 : 100	81
Geigy Tabelle	82,8-198,2	17
Rosettenverdünnung	45-215; 129 $\pm$ 42	32
OWEN et al.	10-220 (MW 93)	32
SHINTON	33-213 (MW 110)	32
AUGENER/RID	Hp 1-1 : 160	2
BECKER et al./RID	Hp 1-1 : 25-220	7
JAYLE et al./Äthyl- peroxyd	74 $\pm$ 31	84
ALLISON	130 $\pm$ 26	84
SCHUMACHER et al.	117 $\pm$ 37	84

Tab. 14 : Als "normal" bezeichnete Haptoglobinwerte
(Literaturübersicht)

Normalwerte von Hämoexin

Autor/Methode	Hämoexin mg %	Quelle
STÖRIKO/Mancini	117	94
STÖRIKO	100	94
BECKER et al./RID	70-130 (MW 100)	7
AUGENER/Mancini	96 $\pm$ 12	2
PANTLITSCHKO et al./ Mancini	96 $\pm$ 11,7	68
HEIDE und SCHULTZE	112	2,68
HAHNSTEIN/RID	66-100 (MW 77)	42
BRAUN et al./RID	59-103	15

Tab. 15 : "Normale" Hämoexinwerte (Literaturübersicht)

Normalwerte von Coeruloplasmin

Autor/Methode	Coeruloplasmin mg %	Quelle
AUGENER/Mancini	63 $\pm$ 9,5	2
SCHEINBERG/UV-photometry	31,6	94
GELL/Ouchterlony	35	94
SCHULTZE et al./photomet.	30	94
GOODMAN/photometry	29	94
HITZIG/Ouchterlony	32	94
STÖRIKO/Mancini	30	94
STÖRIKO	30	94
BECKER/RID	20-45 (MW 30)	7
MONDORF et al./RID	25-55 (MW 33)	60

Tab. 16 : "Normale" Coeruloplasminwerte (Literatur-
übersicht)

Normalwerte von Transferrin

Autor/Methode	Transferrin mg %	Quelle
GELL/Ouchterlony	250	94
SCHULTZE et al./photometry	400	94
GOODMAN/photometry	307	94
HITZIG/Ouchterlony	366	94
WEISS/Oudin	300	94
STÖRIKO/Mancini	320	94
Geigy Tabelle	495-561	17
BECKER et al./RID	200-400 (MW 295)	7
RENTSCH/RID	296	74
LAURELL	284	74
BOWMAN	230	13
KOVINEK/RID	200-400 (MW 297,5)	52

Tab. 17 : "Normale" Transferrinwerte (Literaturübersicht)

Normalwerte der Immunglobuline mg %

Autor/Methode	IgA	IgG	IgM	IgD	Quelle
STÖRIKO	210	1300	140		94
GELL/Ouchterlony		1200			94
HEREMANS/Oudin	112		75		94
GOODMAN et al./photometry		1100			94
ROTH/Ouchterlony	200		160		94
SOOTHILL/Ouchterlony		1232			94
CHODIRKER et al./Mancini	178	1335	103		94
FAHEY et al./131J-Praec.	394	1263	116		94
HITZIG/Ouchterlony	80	1170	66		94
HUNTLEY et al./Oudin	72	1410	47		94
WALTON et al./Ouchterlony			25-50		94
KEIMOWITZ/Mancini	214				94
TOMASI et al./Mancini	156	1000	108		94
CHANDOR et al./Mancini		1820			94
CLAMAN et al./Oudin	177	995	187		94
FAHEY et al./Mancini	280	1240	120		94
HAWORTH et al./Mancini	295	1100	127		94
LEE/Ouchterlony		1285			94
McFARLIN et al./Mancini	260	1206	145		94
WEISS/Ouchterlony		1314	68		94
WOLLHEIM et al./Mancini; Praecipitation	294		140		94
JENSEN/Mancini		1080	72		94
NGU et al./Mancini	177		102		94
PATNODE et al./Mancini	271	691	73		94
STÖRIKO et al./Mancini	210	1300	140		94
WOCHNER et al./Mancini	253	1210	145		94
WOLLHEIM et al./Oudin	239	1072	107		94
BECKER et al./RID	210	1250	m 60-250 w 70-280	0,3-40	7
MONDORF et al./RID	225	1223	m 138 w 201		60
SCHWICK et al./RID					
20-30 Jahre alt m	232	1221	166	100%	87
w	275	1273	238	100%	
55-65 Jahre alt m	264	1323	159	66%	
w	246	1235	156	66%	
ROWE				3	8

Tab. 18 : "Normale" Immunglobulinwerte (Literaturübersicht)

FEKAS (28) drückt dies sehr deutlich aus: "... die in der Literatur als normal angegebenen Werte weichen stark voneinander ab. Es erscheint uns daher nicht zweckmäßig, die bei einem pathologischen Fall erhobenen Werte mit den normalen Werten eines anderen Autors ohne weiteres zu vergleichen und daraus Rückschlüsse zu ziehen. Die normalen Werte müßten unter völlig gleichen technischen Voraussetzungen in demselben Laboratorium bestimmt werden, damit sie eine verwendbare Grundlage für weitere Beurteilung der dort erhobenen pathologischen Befunde bilden können."

Aus diesen Gründen haben wir uns bei der Beurteilung der Patientenbefunde einerseits auf unser Normalkollektiv gestützt, andererseits aber auch die Werte der Behringwerke (97, 7, 81, 9) berücksichtigt, die von einem sehr großen gesunden Kollektiv stammen und mit denselben Standardseren und derselben Methode ermittelt wurden.

3. 2 Bedeutung von Einzelbefunden

3. 2. 1 Haptoglobin

Das zur Gruppe der α_2 -Glykoproteine gehörende Haptoglobin ist als Transportprotein für Hämoglobin von großer physiologischer Bedeutung. Es sind unterschiedliche genetisch bedingte Haptoglobintypen bekannt (Hp 1-1, Hp 2-1, Hp 2-2), die ein unterschiedliches Molekulargewicht haben (81, 62, 34, 55, 14). Auch scheinen die verschiedenen Haptoglobine verschieden viele Hb-Moleküle binden zu können (81).

Freies Hämoglobin wird in der Blutbahn sofort an Haptoglobin gebunden, der Hp-Hb-Komplex ist praktisch undissozierbar. Er wird als Ganzes aus der Blutbahn entfernt; das Haptoglobin scheint nur einmal verwendet zu werden. Solange freies Haptoglobin im Blut vorhanden ist, tritt kein freies Hämoglobin auf (55, 62). Haptoglobin schützt somit den Körper vor Hämoglobin- und damit auch vor Eisenverlusten.

Bei einigen Erkrankungen gibt es charakteristische Veränderungen des Hp-Spiegels. Erniedrigt ist er bei gesteigerter Hämolyse, Leberparenchymschäden, typhoidem Fieber, Typhus, Meningococcen-Meningitis (72, 32, 63, 61, 94, 55, 62), bei hohem Oestrogenspiegel (84, 62) und bei Porphyria cutanea tarda (17). Erhöht ist der Hp-Spiegel bei entzündlichen, neoplastischen und degenerativen Prozessen (63, 61, 62, 81, 2, 32, 72), bei hohem RF-Latexwert (2), sowie unter dem Einfluß einiger Androgene (81, 84, 96, 62, 4, 5).

Über den Haptoglobingehalt im Serum von Patienten mit Huntingtonscher Chorea sind uns nur zwei Untersuchungen bekannt. SCHINDLER (79) konnte mit der Disc-Elektrophorese keinen Unterschied zwischen 46 Patienten mit Huntingtonscher Chorea und 50 Kontrollpersonen feststellen.

MAUGHAN und WILLIAMS (58) beobachteten bei 3 von 19 Chorea-Patienten einen erhöhten Haptoglobingehalt im Serum.

Bei unseren Untersuchungen ergab sich, daß von den 7 manifest an Chorea erkrankten Patienten 5 einen erhöhten Haptoglobinspiegel hatten, bei einem Patienten war er normal, bei einer Patientin erniedrigt. Bei den 6 Patienten, bei denen Verdacht auf Huntingtonsche Chorea (8-13) und andere Erkrankungen (Tab. 1 bestand, war das Haptoglobin normal. Bei 3 der Kontrollpersonen fand sich ein erniedrigter Haptoglobingehalt des Serums.

An einen bestimmten Hp-Typ ist die Huntingtonsche Chorea mit Sicherheit nicht gebunden. GÖHLER und GÖHLER (37) konnten auch bei anderen Nerven- und Geisteskrankheiten keine Bevorzugung eines bestimmten Hp-Typs feststellen.

3. 2. 2 Hämopexin

Das 1961 erstmals durch SCHULTZE in reiner Form dargestellte Hämopexin vermag pro Molekül 15 bis 20 Moleküle Hämin zu binden (80, 45, 2). Seine physiologische Bedeutung liegt ebenfalls darin, den Körper vor dem Verlust von Eisen zu schützen.

Klinisch ist der Hämopexingehalt des Serums für die Differentialdiagnose von intravasalen Hämolysen interessant.

Befunde über das Verhalten des Hämopexins bei Huntington-scher Chorea wurden bisher nicht publiziert. Wir selbst konnten weder bei den Chorea-Patienten noch bei den Kontrollpersonen eine größere Abweichung von der Norm feststellen.

Bemerkenswert ist, daß diejenigen Chorea-Patienten die höchsten Hämopexinwerte hatten, die auch die höchsten Haptoglobininwerte aufwiesen. Hämopexin- und Haptoglobininwerte verliefen parallel, wobei die Hämopexinwerte jedoch den Normbereich kaum überschritten.

Im Gegensatz dazu fanden wir bei den Kontrollpersonen keine solche Haptoglobin-Hämopexin-Korrelation! Bei weiteren Untersuchungen über das Verhalten des Haptoglobins bei Chorea-Patienten sollte man deshalb das Hämopexin mit bestimmen.

3. 2. 3 Coeruloplasmin

Coeruloplasmin - erstmals 1957 von HOLMBERG und LAURELL rein dargestellt - vermag Kupfer zu binden. Ein kupferloses Coeruloplasmin wurde bisher nicht im Serum gefunden. Der Kupfer-Protein-Komplex besitzt Oxydaseaktivität. Die physiologische Bedeutung des Coeruloplasmins konnte bisher aber noch nicht eindeutig geklärt werden. Klar scheint lediglich seine Bedeutung im Kupferstoffwechsel zu sein. Auf die Erniedrigung des Coeruloplasmins im Serum und die Kupferablagerungen in verschiedenen Organen beim Morbus Wilson wurde in der Einleitung bereits hingewiesen. (10).

Bei Huntingtonscher Chorea scheint der Coeruloplasmingehalt und der Kupferstoffwechsel normal zu sein, worauf BRYN auf Grund eigener und im Hinblick auf Untersuchungen anderer Autoren hinweist. (21).

FRIELITZ (31) konnte mit der RID-Methode bei 6 Huntingtonsche Chorea-Patienten ebenfalls keine Abweichungen von der Norm des Coeruloplasminspiegels finden.

Bei unseren Untersuchungen lagen sowohl die Werte der Patienten als auch die der Kontrollpersonen im Normalbereich.

3. 2. 4 Transferrin

Die Transferrine gehören zu den am besten erforschten Plasmaproteinen. Sie vermögen pro Molekül zwei Atome Eisen zu binden. Außerdem sind sie in der Lage, Ca-, Co-, Zn- und Cu-Ionen zu binden; dabei werden jedoch die Bindungsstellen für die Eisenionen nicht besetzt (13).

Transferrine sind als die einzigen Serumproteine zum Eisen-transport im Blut befähigt und stellen somit ein wichtiges Glied des Eisenstoffwechsels dar.

Der leicht dissoziierbare Eisen-Transferrin-Komplex bildet ein nicht toxisches Eisendepot, welches den Körper zudem vor Eisenverlusten durch renale Ausscheidung schützt (55). Eine weitere Aufgabe haben die Transferrine bei der Infektabwehr (49).

Dieses Plasmaprotein besteht - ähnlich dem Haptoglobin - aus mindestens 8 verschiedenen genetischen Typen. Ein Unterschied in der Fähigkeit, Eisen zu binden, besteht jedoch nicht (74, 13, 82, 81, 55, 7, 60).

Bei der Huntingtonschen Chorea wurden bisher die nachstehenden Ergebnisse gefunden:

FRIELITZ (31) fand bei 6 Patienten mit der RID Werte zwischen 187,5 und 235,0 mg% - also im Normbereich, jedoch an der unteren Grenze. SCHINDLER (79) konnte bei 46 Patienten mit der Disc-Elektrophorese keinen Unterschied zu 50 Kontrollpersonen finden. MAUGHAN und WILLIAMS (58) ermittelten eine Erhöhung des Transferrins bei 4 von 19 Patienten mit Huntingtonscher Chorea.

Wir stellten sowohl bei den Patienten als auch bei den Kontrollpersonen Werte fest, die entweder an der unteren Grenze oder unterhalb des Normalbereiches der von den Behringwerken angegebenen Werte lagen.

Um diese Werte zu überprüfen, bestimmten wir bei einigen Patienten und Kontrollpersonen die totale Eisenbindungskapazität (TEBC). Nach LAURELL (55) entspricht eine eisenbindende Kapazität von 250 bis 400 ug% einem Gehalt von 200-320 mg%

Transferrin. Die Überprüfung ergab normale TEBC-Werte. Es ist daher nicht auszuschließen, daß unsere Transferrinwerte laboratoriumsbedingt zu niedrig bestimmt wurden. Für eine Erhöhung dieser Werte bei Patienten mit Huntingtonscher Chorea ergab sich mit Sicherheit nicht der geringste Anhalt.

Zusammenfassend liegen nach unserer Auffassung bei der Huntingtonschen Chorea keine pathologischen Veränderungen der Transferrinwerte vor.

3. 2. 5 Serumeisen

Das Serumeisen beträgt nur etwa 0,1 % der im menschlichen Körper vorhandenen Gesamteisenmenge (82, 100, 55). Das Serumeisen ist grundsätzlich an Transferrin gebunden und wird nur auf diese Weise im Blut transportiert (100). Die Werte haben eine große Variationsbreite und unterliegen erheblichen tagesezeitlichen Schwankungen (77, 100). Eine Beurteilung der Serumeisenwerte kann nur im Zusammenhang mit Transferrin, Bilirubin und Hämoglobin erfolgen (100). Bei vielen Erkrankungen sind charakteristische Veränderungen der Serumeisenwerte bereits beschrieben worden (82). Über Untersuchungen der Serumeisenwerte bei Huntingtonscher Chorea liegen uns keine Angaben vor. Wir selbst konnten bei den entsprechenden Patienten keine charakteristischen Abweichungen von der Norm feststellen.

3. 2. 6 Immunglobuline

Über die pathologische Bedeutung des Ig G, Ig A, Ig M und Ig D liegen bereits zahlreiche Untersuchungen vor. Besonders relevant sind Veränderungen der Ig bei infektiös entzündlichen Prozessen, Zirrhosen, chronischen Infekten, Nephrosen und einigen anderen Erkrankungen (81, 102). Aber auch bei gesunden Individuen gibt es Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts und des Alters (81, 87, 7).

Für die Huntingtonsche Chorea lagen uns folgende Ergebnisse vor:

Ig A:

- SCHINDLER (79) ermittelte bei 46 Patienten mit der Disc-Elektrophorese normale Werte.
- FRIELITZ (31) fand bei 6 Patienten mit der RID ebenfalls normale Werte für Ig A.
- BRYN et al. (20) stellte bei 22 von 27 Patienten eine Erhöhung der Ig A Werte fest.

Ig G:

- Die Ig G Werte waren bei den Untersuchungen von SCHINDLER (79) und FRIELITZ (31) normal.
- BRYN et al. (20) fanden bei 16 von 27 Patienten erhöhte Ig G.
- MAUGHAN et al. (58) ermittelten bei 2 von 19 Chorea-Patienten ebenfalls erhöhte Ig G Werte.

Ig M:

Bei den Untersuchungen von FRIELITZ (31) mit der RID lagen die Ig M Werte bei 36 Patienten innerhalb des Normalbereiches.

Ig D:

Veröffentlichte Angaben über Ig D Werte bei Chorea-Patienten fanden wir nicht.

Unsere eigenen Untersuchungen zeigten, daß die Ig A Werte bei Patienten und Kontrollpersonen innerhalb des Normalbereichs lagen.

Bei den Ig G Werten stellten wir eine starke Erhöhung bei Patient 2 und erniedrigte Werte bei den Patientinnen 3 und 4 fest. Der Wert bei Patient 2 befand sich bei einer Kontrolle nach einem Jahr wieder im Normalbereich, vermutlich lag bei der ersten Untersuchung bei diesem Patienten eine Infektion vor. Die Ursache der erniedrigten Werte bei den Patientinnen 3 und 4 konnte nicht abgeklärt werden.

Alle Ig M Werte bewegten sich bei Patienten und Kontrollpersonen - bis auf eine Ausnahme (Patient 3) - innerhalb der Norm.

Die Ig D Werte lagen sowohl bei den Patienten als auch bei den Kontrollpersonen sehr hoch (meist doppelt so hoch wie von den Behringwerken beschrieben (97)). Dabei muß man zweierlei berücksichtigen: Einerseits ist die große Variationsbreite der Ig D Werte bekannt (8). Andererseits wies unser Normalkollektiv ebenfalls sehr hohe Werte auf. Die Ig D Werte der Patienten dürften deshalb als normal bezeichnet werden.

Zusammenfassend ergaben unsere Untersuchungen keinen Anhaltspunkt für eine pathognomonische Veränderung der Immunglobulin-Konzentration bei Patienten mit Huntingtonscher Chorea.

3. 2. 7 Latex-Rheumafaktor

Die Rheumafaktoren sind Autoantikörper der Klasse Ig M, die gegen Ig G gerichtet sind (98). Seren mit hohem RF-Gehalt zeigen eine Erhöhung des Coeruloplasmins und des Haptoglobins (2). Ein erhöhter Latex-RF konnte bei den untersuchten Seren nicht nachgewiesen werden.

E. INTERPRETATION DES GESAMTERGEBNISSES

Bei aller Vorsicht im Blick auf die begrenzte Größe des Materials läßt sich eindeutig sagen, daß die bekannten Eisenablagerungen im Gehirn bei Patienten mit Huntingtonscher Chorea (24, 88, 99, 59) nicht auf Verhältnisse zurückzuführen sind, wie sie bei der Hämochromatose (Serumeisen hoch, wenig Transferrin, EBC total erschöpft) vorliegen. Auch die Immunglobulinwerte sind nicht charakteristisch verändert.

Zu klären bleibt, wie es zu den hohen Haptoglobinswerten bei den meisten der manifest an Huntingtonscher Chorea erkrankten Patienten kommt. Der physiologisch höhere Haptoglobinspiegel bei alten Menschen (72) kann nicht verantwortlich sein, da die in unserer Serie untersuchten Kontrollpersonen im gleichen Alter wie die Choreapatienten, meist sogar etwas älter waren. Nach NYMAN (62) ist ein erhöhter Haptoglobinspiegel ein unspezifisches Zeichen einer Gewebsläsion, einer entzündlichen Reaktion, eines malignen Wachstums oder einer endokrinen Störung, das keine Informationen über die Natur des pathologischen Prozesses gibt.

NOSSLIN und NYMAN (61) sehen in einer Erhöhung des Serum-Haptoglobins ein gutes Maß für die Aktivität von entzündlichen, neoplastischen oder degenerativen Veränderungen. Da es bei unseren Patienten keine Hinweise für entzündliche oder neoplastische Veränderungen gab, bleibt die Bedeutung degenerativer und endokriner Störungen zu klären.

Bei der Huntingtonschen Chorea handelt es sich bekanntlich um eine in typischen Fällen chronisch-progressive Erkrankung, die neuropathologisch durch degenerative Veränderungen vor allem im Bereich des Striatums und der Hirnrinde gekennzeichnet ist (101, 85, 64, 65). Die Progressivität des degenerativen Prozesses ist nicht obligat und nicht unbedingt kontinuierlich (OEPEW). Der erhöhte Haptoglobinspiegel bei 5 von 7 unserer Patienten mit Huntingtonscher Chorea könnte deshalb auf die Aktivität eines degenerativen Prozesses hinweisen, während sich die beiden anderen Patienten vielleicht in einem stationären

Zustand der Erkrankung befanden. Das klinische Erscheinungsbild der Erkrankten sprach nicht gegen eine solche Interpretation. Eine Beantwortung dieser Frage müßte jedoch an einem größeren Patientenkollektiv erfolgen.

Nun liegen bei Patienten mit Huntingtonscher Chorea aber auch endokrine Störungen vor: OEPEN stellte gemeinsam mit TELLER, OERTEL und STURM (64) fest, daß die renale Ausscheidung des Dehydroepiandrosterons (DHEA) bei Chorea-Patienten erniedrigt ist. Vorläufig läßt sich nicht ausschließen, daß bei diesen Patienten abweichende Stoffwechselwege der Steroidbiosynthese beschritten werden. Auf jeden Fall sind Zusammenhänge zwischen Steroidhormonen und Serumproteinen bekannt.

So konnten STUDNITZ et al. (96) nach der Gabe von Methandriol und 17α -Methyltestosteron einen konstanten Anstieg des Haptoglobins feststellen. BARBOSA et al. (4) machten nach Applikation von 17α -alkylierten anabolischen Steroiden die gleiche Beobachtung. Andererseits stellten BORGLIN und NYMAN (11) nach Oestrogengaben eine entsprechende Senkung des Haptoglobinspiegels fest.

Ob die Haptoglobinerhöhungen bei unseren Patienten auf endokrine Störungen - speziell die nachweisbare Androgenverminderung - zurückzuführen sind, läßt sich im Augenblick noch nicht beantworten.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Wir bestimmten bei 7 manifest an Huntingtonscher Chorea erkrankten Patienten und bei 6 Patienten, bei denen Verdacht auf Huntingtonsche Chorea bestand, die Plasmaproteine Haptoglobin, Hämopectin, Coeruloplasmin, Transferrin, Ig A, Ig G, Ig M und Ig D mit der Methode der radialen Immundiffusion. Außerdem untersuchten wir das Serumeisen und den Latex-Rheumafaktor.

Gegenüber einer Kontrollgruppe von 13 geschlechts- und altersgleichen, klinisch unauffälligen Personen ergaben sich keine Abweichungen bei den Immunglobulinen (Ig A, Ig G, Ig M, Ig D), dem Transferrin, dem Serumeisen und dem Coeruloplasmin. Ein erhöhter Latex-Rheumafaktor konnte ebenfalls nicht festgestellt werden.

Bei 5 von 7 der manifest an Chorea erkrankten Patienten fand sich ein erhöhter Haptoglobin-Spiegel; bei einer Choreatikerin war der Hp-Spiegel normal, bei einer anderen erniedrigt. Alle 6 Patienten, bei denen auf Grund der Familien-Anamnese Verdacht auf Huntingtonsche Chorea bestand, zeigten eine normale Haptoglobinkonzentration.

Die Serum-Hämopectinwerte bewegten sich bei allen Patienten innerhalb des Normbereiches; doch lagen sie bei den Patienten, die eine erhöhte Haptoglobinkonzentration aufwiesen, deutlich höher als bei den anderen Patienten.

Als mögliche Ursache für die erhöhten Haptoglobinwerte wurden die Aktivität des degenerativen Prozesses und endokrine Störungen erwogen.

G. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ALY, F.W., H.J. BRAUN: Bestimmung des Serumhaptoglobins mit der Immundiffusions-Methode.
Klin. Wschr. 46, 385 (1968)
- 2 AUGENER, W.: Immunanalyse von Glykoproteinen.
Protides biol. Fluids 12, 363 (1965)
- 3 BAMBACH, M.N.: Untersuchungen zur Transferrinbestimmung.
Klin. Wschr. 44, 1276 (1966)
- 4 BARBOSA, J., U.S. SEAL and R.P. DOE: Effects of Anabolic Steroids on Haptoglobin, Oromucoid, Plasminogen, Fibrinogen, Transferrin, Coeruloplasmin, Antitrypsin, β -Glucuronidase and Total Serum Proteins.
J. clin. Endocrin. 33 (3), 388 (1971)
- 5 BARBOSA, J., U.S. SEAL and R.P. DOE: Effects of Steroids on Plasma Proteins Progrestational Agents.
J. clin. Endocrin. 32 (4), 547 (1971)
- 6 BAUMGARTEN, A.: Micro method of haptoglobin typing using acrylamide gels.
Nature (London) 199, 490 (1963)
- 7 BECKER, W., W. RAPP, H.G. SCHWICK und K. STÖRIKO: Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasma-proteinen durch Immunpräzipitation.
Z. klin. Chem. 6, 113 (1968)
- 8 BECKER, W., H.G. SCHWICK and K. STÖRIKO: Immunologic Determination of Proteins Found in Low Concentrations in Human Serum.
Clin. Chem. 15, 8 (1969)
- 9 BECKER, W. und K. STÖRIKO: Immunological Determination of Immunglobulins, Normal Values and Preparation of a Standard.
Progr. immunobiol. Stand. 4, 129 (1970)
- 10 BENNHOLD, H.: Blutkreislauf und Transportvorgänge im menschlichen Körper.
Klin. Wschr. 41 (3), 109 (1963)
- 11 BORGLIN, N.E. und M. NYMAN: Effect of Estrogens on the Haptoglobin Level in the Blood.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 13, 107 (1961)
- 12 BORRI, F.P., G.J.M. HOOHWINKEL and G.W. BRYN: Biochemical Studies in H.Ch., Part 4.
Psychiat. Neurol. Neurochir. 69, 143 (1966)

- 13 BOWMAN, B.H.: Serum transferrin.
Series haemat. 1 (1), 97 (1968)
- 14 BRAUN, H.J. und F.W. ALY: Probleme bei der quantitativen
Bestimmung des menschlichen Serum-Hapto-
globins durch einfache Immundiffusion.
Clin. chim. Acta 26, 588 (1969)
- 15 BRAUN, H.J. und F.W. ALY: Verminderung des zirkulierenden
Serumhämopexins bei nicht-hämolytischen
Erkrankungen.
Klin. Wschr. 48, 760 (1970)
- 16 BRAUNSTEINER, H., E. GISINGER und F. PAKESCH: Ferritin,
Transferrin und Serumeisen.
Klin. Wschr. 30, 394 (1952)
- 17 BREHM, G. und H. HOLZMAN: Quantitative Bestimmung der Blut-
eiweiße, speziell des Transferrins und des
Haptoglobins bei der Porphyria cutanea tarda.
Klin. Wschr. 42, 283 (1964)
- 18 BRYN, G.W.: Biochemical Studies in Huntington's Chorea,
Part III.
Psychiat. Neurol. Neurochir. 69, 139 (1966)
- 19 BRYN, G.W.: Huntington's Chorea, History, Clinical and
Laboratory Synopsis.
In: Handbook of Clin. Neurol. Bd. IV,
Hrsg. Vinken, P.J. u. G.W. Bryn, Amsterdam
(1968)
- 20 BRYN, G.W. und R.M. LEQUIN: Huntington's Chorea.
Lancet 1300, Dec. 12 (1964)
- 21 BRYN, G.W., C.Y.K. MINK, and Y.F. CALJI: Biochemical Studies
in Huntington's Chorea, Part I.
Neurology (Minneap.) 15, 455 (1965)
- 22 BURCH, P.R.J.: Huntington's Chorea.
In: Handbook of Clinical Neurology Bd VI,
Hrsg. Vinken, P.J. u. G.W. Bryn, Amsterdam
(1968)
- 23 CHUTTANI, P.N., H.L. CHOPRA and S. SINGH: Huntington's Cho-
rea. A biochemical study.
J. Indian med. Ass. 32, 401 (1959)
- 24 COURVILLE, C.B., R.E. NUSBAUM, E.M. BUTT: Changes in trace
metals in brain in H. Ch.
Arch. Neurol. (Chicago) 8, 481 (1968)
- 25 COWIE, V. and D.B. GAMMACK: Serum Proteins in H. Ch.
Brit. J. Psychiat. 112, 723 (1966)
- 26 DREYFUS, J.-C. and G. SCHAPIRA: Iron overload. The metabolism
of iron in haemochromatosis.
Symposium Iron Metabolism

- 27 ERBSLÖH, J.L.: Das choreatische Syndrom.
In: Differentialdiagnose neurologischer
Krankheitsbilder. Hrsg. G. Bodechtel.
Stuttgart: Thieme 1963
- 28 FEKAS, L.: Das Serum- und Liquor-Eiweiß bei degene-
rativen Systemerkrankungen des Nerven-
systems.
Wien. Z. Nervenheilk. 16, Heft 1-2 (1959)
- 29 FERRIS, T.G., R.E. EASTERLING and R.E. BUDEL: Determin-
ation of haptoglobin types by electrophore-
sis in acrylamide gels.
Clin. chim. Acta 8, 792 (1963)
- 30 FISCHER, J., R. WOLF: Nuklearmedizinische Diagnostik in
der Hämatologie.
Hoechst
- 31 FRIELITZ, Ch.P.: Quantitative Bestimmung der Serumproteine
bei H. Ch. mit der radialen Immundiffu-
sionsmethode.
Inaugural-Dissertation, Marburg 1971
- 32 GABL, F. u. H. HUBER: Zur immunologischen Mikrobestimmung
des Haptoglobins.
Wien. klin. Wschr. 77, 1037 (1965)
- 33 GESERICK, G., G. BUNDSCHUH und M. ROSE: Zur Technik der
Transferrintypen-Bestimmung.
Ärztl. Lab. 14 (12), 507 (1968)
- 34 GIBLETT, E.R.: The Haptoglobin System.
Series haemat. I 1, 3 (1968)
- 35 GIBLETT, E.R., C.G. HICKMAN, O. SMITHIES: Serum Transfer-
rin.
Nature 183, 1589 (1959)
- 36 GIORANIELLO et al.: Automation in Analytical Chemistry
185 (1967)
- 37 GÖHLER, W. und J. GÖHLER: Haptoglobinbestimmungen bei
Krankheiten unter besonderer Berücksichti-
gung von Nerven- und Geisteskrankheiten.
Acta med. leg. soc. (Liège) 16, 73 (1963)
- 38 GROSS, F.: Iron Metabolism.
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1964
- 39 HABERLANDT, W.F.: Klinisch-genetische Untersuchungen bei
der Huntingtonschen Chorea.
Ärztl. Praxis XIII 20, 1225 (1961)
- 40 HAFERKAMP, O., O. SCHLETTWEIN-GSELL, H.G. SCHWICK, K. STÖ-
RIKO: Serumproteine im hohen Lebensalter
unter Berücksichtigung der Immunglobuline
und Antikörper.
Klin. Wschr. 44, 725 (1966)

- 41 HALLERVORDEN, J.: Erkrankungen mit vorwiegender Lokalisation im extrapyramidalen Apparat.
Huntingtonsche Chorea.
In: Handb. spez. path. Anat. Histol.
Hrsg. O. Lubarsch, H. Henke, R. Rössler.
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957
- 42 HANSTEIN and U. MÜLLER-EBERHARD: Concentration of serum haemopexin in healthy children and adults and in those with a variety of haematological disorders.
J. lab. clin. Med. 71, 232 (1968)
- 43 HEILMEYER, L., W. KEIDERLING, F. WÖHLER: Der Eisenstoffwechsel beim Infekt und die Entgiftungsfunktion des Speichereisens.
Dtsch. med. Wschr. 83, 1965 (1958)
- 44 HERESY, G. v.: Der Umsatz des Plasmaeisens und seine klinische Bedeutung.
Triangel 5, 260 (1962)
- 45 HOOJHWICKEL, G.Y.M., P.F. BARRI and G.W. BRYN: Biochemical Studies in H. Ch. Part II.
Acta neurol. scand. 42, 213 (1966)
- 46 HUNGER, W., GOEHLER u. W. HELWIG: Das Verhalten der Haptoglobine und der Gm-Faktoren sowie deren Beziehung zu den quantitativen α_2 - und γ -Globulinwerten bei Blutkrankheiten.
Klin. Wschr. 43 (25), 1255 (1965)
- 47 KEIDERLING, W.: Eisenstoffwechsel.
Stuttgart: Thieme 1959
- 48 KEIDERLING, W.: Transferrin und die Atransferrinämie.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70, 273 (1964)
- 49 KEIDERLING, W.: Über die Ferrokinetik beim Infekt.
Schweiz. med. Wschr. 88, 965 (1958)
- 50 KENYON, F.E. u. S.M. HARDY: An biochemical study of H. Ch.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. London 26, 123 (1963)
- 51 KLINTWORTH, G.K.: Cerebral Iron Deposition in Huntington's Disease.
Persönl. Mitteilung
- 52 KORINEK, J.: Immunochemische Bestimmung des Serum-Transferrins bei Blutspendern.
Vnitřní lékařství 13, 270 (1967)
- 53 Laboratoriumsblätter für die medizinische Diagnostik Nr. 3
Juli 1971
Behringwerke AG
- 54 LAJTHA, A.: Handbook of Neurochemistry Vol. 1
New York: Plenum Press 1969

- 55 LAURELL, C.B.: Serumproteine und Eisentransport.
In: W. Keiderling: Eisenstoffwechsel.
Stuttgart: Thieme 1959
- 56 MANCINI, G., A.O. CARBONARA and J.F. HEREMANS: Immuno-
chemical Quantitation of Antigens by
Single Radial Immundiffusion.
Immunochemistry 2, 235 (1965)
- 57 MÄRKI, H.H.: Analytische Methoden zur Darstellung der
Serumeiweißkörper und ihre Aussagemöglich-
keit für Klinik und Praxis.
Dtsch. med. J. 23, 217 (1972)
- 58 MAUGHAN, E. and J.R.B. WILLIAMS: Huntington's Chorea.
Lancet 491 (1966)
- 59 METZ, A.: Die drei Gliazellarten und der Eisenstoff-
wechsel.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 100, 428 (1926)
- 60 MONDORF, W. und M. KOLLMAR: Das quantitative Verhalten von
IgG, IgA und IgM, sowie des Transferrins,
Coeruloplasmins, α_1 -Antitrypsins und des
 β_2 A-Globulins bei Normalpersonen im Ver-
laufe von 5 Monaten.
Klin. Wschr. 47, 1055 (1969)
- 61 NOSSLIN, B.F., M. NYMAN: Haptoglobin Determination of Dia-
gnosis of Haemolytische Diseases.
Lancet 1000 (1958)
- 62 NYMAN, M.: Serum Haptoglobin: Methodical and Clinical
Studies.
Scand. J. clin. lab. Invest. 11, Suppl. 39
(1959)
- 63 NYMAN, M.: Über Haptoglobinbestimmung im Serum, Nor-
malkonzentration und Verhältnis zu Smithies
Serumgruppen.
Clin. chim. Acta 3, 111 (1958)
- 64 OEPEN, H.: Klinisch-genetische Untersuchungen zur Phä-
nogenese der Huntingtonschen Chorea.
Habilitationsschrift, Marburg 1966
- 65 OEPEN, H.: Über 217 Körpersektionsbefunde bei Hunting-
tonscher Krankheit.
Beitr. path. Anat. 128, 12 (1963b)
- 66 OEPEN, H. und F.H. BICHEL: Aminosäuren bei Huntingtonscher
Chorea.
Humangenetik 1, 98 (1964)
- 67 OEPEN, H.: Steroid Metabolism and Thrombocyte Seroto-
nin in Huntington's Chorea.
Advances Neurol. 1, New York: Raven Press
1973

- 68 PANTLITSCHKO, M., G. WEIPPL und C. HAMMELMANN: Quantitative Hämopexin-Bestimmung.
Ärztl. Lab. 16, 214 (1970)
- 69 PATERSON, J.C.S.: Disappearance of Radioactive Iron from Plasma by Day and by Night.
Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. 96, 97 (1958)
- 70 RAINER, O.: Das ungesättigte Eisenbindungsvermögen des Serums und seine diagnostische Bedeutung.
Wien. med. Wschr. 24, 501 (1958)
- 71 RAMSAY, W.N.M.: Plasma Iron.
Advances clin. Chem. 1, 1 (1958)
- 72 RECRINK-BRONGERS, PRINS, KRIJEN: Haptoglobin and Increased Haemolysis.
Vox Sang 7, 619 (1962)
- 73 REISER, K.A.: Über eisenhaltige Granula der Nervenzellen.
In: Handb. mikr. Anat. d. Menschen. Hrsg. W. v. Möllendorf u. W. Bargmann, Bd. 4, 4. Teil, 393, Springer 1959
- 74 RENTSCH, I.: Quantitative immunologische Transferrinbestimmung.
Klin. Wschr. 47, 433 (1969)
- 75 RIVA, G.: Das Serumeiweißbild.
Bern-Stuttgart: Huber 1957
- 76 SCHADE, A.L.: Plasma Iron: Its Transport and Significance.
Nutr. Rev., N.Y. 13, 225 (1955)
- 77 SCHÄFER, K.H.: Regulation des Eisenstoffwechsels.
In: Keiderling: Eisenstoffwechsel.
Stuttgart: Thieme 1959
- 78 SCHÄFER, K.H.: Zur Physiologie des Eisenstoffwechsels.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 70, 262 (1964)
München: Bergmann 1964
- 79 SCHINDLER, J.G.: Disc-Electrophorese der Serumproteine bei Huntingtonscher Chorea.
Inaugural-Dissertation, Marburg 1969
- 80 SCHULTZE, H.E., K. HEIDE und H. HAUPT: Charakterisierung von hochgereinigtem Hämopexin.
Naturwissenschaften 48, 696 (1961)
- 81 SCHULTZE, H.E. und K. HEIDE: Der neueste Stand der Plasma-proteinforschung.
Med. Grundlagenforschung Bd. III,
Hrsg. K.Fr. Bauer, Stuttgart: Thieme 1960
- 82 SCHULTZE, H.E., K. HEIDE und H. MÜLLER: Über Transferrin/Siderophilin.
Behringwerk-Mitteilung 32, 25 (1957)

- 83 SCHULTZE, H.E., J.F. HEREMANS: Molecular Biology of Human Proteins, Vol. 1.
Amsterdam-London-New York: Elsevier 1966
- 84 SCHUMACHER, G. und H.D. SCHLUMBERGER: Eigenschaften, Bestimmung und klinische Bedeutung von Haptoglobin.
Klin. Wschr. 40, 67 (1962)
- 85 SCHWEDES, M.: Zur Neuropathologie der Chorea Huntington.
Inaugural-Dissertation, Marburg 1970
- 86 SCHWICK, H.G.: Plasmaproteine im Alter.
Sonderdruck aus: Alter und Blutgerinnung
XIII. Hamburger Symposion über Blutgerinnung,
Mai 1970
- 87 SCHWICK, H.G. und W. BECKER: Humoral Antibodies in Older Humans.
In: Current Problems in Immunology.
Bayer-Symposium I, 253.
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1966
- 88 SCHWIETZER, H.: Über cerebrale Eisenablagerungen bei Huntingtonscher Chorea im Vergleich zu anderen extrapyramidalen Erkrankungen.
Inaugural-Dissertation, Marburg 1973
- 89 SCURO, L.A., G. DOBRILLA, V. LO CASCIO, A. INNECCO, O. BOSELLO, G. CAVALLINI, F. D'ANDREA und C. ROSSI:
Vergleichende Untersuchungen einiger Methoden zur Bestimmung von Transferrin.
Acta isotop. 8, 63 (1968)
- 90 SIMMONS, P.: Quantitation of Plasma Proteins in low concentration using RID.
Clin. chim. Acta 35, 53 (1971)
- 91 SPATZ, H.: Über den Eisennachweis im Gehirn, besonders in Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 77, 261 (1922)
- 92 SPATZ, H.: Über Stoffwechseleigentümlichkeiten in den Stammganglien.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 78, 641 (1922)
- 93 STENGLE, J.M., A.L. SCHADE: Diurnal-Nocturnal Variations of Certain Blood Constituents in Normal Human Subjects: Plasma Iron, Siderophilin, Bilirubin, Copper, Total Serum Protein and Albumin, Haemoglobin and Haematocrit.
Brit. J. Haemat. 3, 117 (1957)

- 94 STÖRIKO, K.: Normal Values for 25 Different Human Plasma Proteins determined by Single Radial Immun-diffusion.
Blut, Bd. XVI, 200 (1968)
- 95 STOOKEY, L.L.: Ferrozine-a new spectrophotometric reagent
Anal. Chem. 42, 779 (1970)
- 96 STUDNITZ, W. v. and M. NYMAN: Effect of androgens on α_2 -globulins in women.
J. clin. Endocrin. 17, 910 (1957)
- 97 TABELLE der Proteine des menschlichen Blutplasmas.
Behringwerke Marburg
- 98 TABULAE RHEUMATOLOGICAE, I. Teil
Aesopus Verlag, Lugano, München, Mailand 1973
- 99 TERPLAN, K.: Zur pathologischen Anatomie der chronisch progressiven Chorea.
Virchows Arch. path. Anat. 252, 146 (1924)
- 100 VAHLQUIST, B.: Plasma Iron.
In: Keiderling: Eisenstoffwechsel.
Stuttgart: Thieme 1959
- 101 WENDT, G.G. und D. DROHM: Die Huntingtonsche Chorea.
In: Die Fortschritte der allgemeinen und klinischen Humangenetik. Hrsg. P.E. Becker, W. Lenz, F. Vogel, G.G. Wendt.
Stuttgart: Thieme 1972
- 102 WUHRMANN, F.: Die Bluteiweißkörper des Menschen.
Basel-Stuttgart: Schwabe 1963
- 103 WUHRMANN, F. u. Ch. WUNDERLY: Die Bluteiweißkörper des Menschen.
Basel: Schwabe 1952

LEBENS LAUF

Am 29.11.44 wurde ich in Masserberg/Thüringen als erstes Kind der Eheleute Franz Graß und Katharina Graß geboren. Meine Kindheit verlebte ich mit meiner zweieinhalb Jahre jüngeren Schwester in Schleusingen/Thüringen.

1952 wurde ich in Schleusingen eingeschult und besuchte die Volksschule bis zum Ende des 7. Schuljahres.

Im Juni 1959 mußten meine Eltern aus politischen Gründen aus der DDR flüchten. Von 1959 bis März 1962 wohnten wir in Krefeld, dort besuchte ich das Fichte-Gymnasium.

1961 wurde mein Vater als Offizier der Bundeswehr eingestellt; aus diesem Grund verzogen wir im April 1962 nach Diez/Lahn. Von da ab besuchte ich dann das Tielmann-Gymnasium in Limburg/Lahn. Dort legte ich am 19.2.66 die Reifeprüfung ab.

Nach der Reifeprüfung meldete ich mich freiwillig für 2 Jahre zur Bundeswehr; ich wurde als Fähnrich entlassen.

Im Sommersemester 1968 begann ich mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Philipps-Universität Marburg/Lahn. Mein 10-semestriges Studium schloß ich mit der Zahnärztlichen Prüfung am 4.6.73 ab.

Seit dem 29.11.71 bin ich mit der Lehrerin Liselotte Graß, geb. Rieck verheiratet.

Herrn Prof. Dr. H. Oepen danke ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und für die freundliche Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Sturm gilt mein Dank für die großzügige Überlassung eines Arbeitsplatzes.

Fräulein C. Greenwood möchte ich für die Hilfe bei der Einarbeitung in die Methode recht herzlich danken.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren
Professoren und Dozenten

Amon, Aurich, Bernhardt, Bock, Castenholz, Dimroth,
Denicke, Engelhardt, Goebel, Haan, Hennis, Hering,
Heuser, Hohorst, Hort, Janke, Karlson, Keil, Koecke,
Korb, Kühnel, Mahr, Milzner, Niemeyer, Nöth, Oepen,
Pantke, Petry, Pfütz, Riecken, Rohen, Rosemann, Rupec,
Schiff, Schimmassek, Schmidt, Schnell, Schwarz, Seidel,
Sekeris, Walcher, Wesemann.

